

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

7

AB JP 01106818 A UPAB: 19930923

A new antiallergic compsn. contg. as the active ingredient a naphthalene deriv. (I) is new. (X= -CO-O-, -CH<sub>2</sub>O-, -CO-P-CH<sub>2</sub>CH=CH- or -CO-NH-; (1) Y is H, salt-forming cation or 1-4C alkyl when X is -CO-O-, (2) Y is H when X is -CH<sub>2</sub>O- or (3) Y is opt. subst. aryl when X is -CO-O-CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-CO-CH=CH- or -CO-NH-).

USE - (I) are useful as antiallergic agents, as they inhibit IgE antibody prodn. The compsn. of (I) can be taken in an orally or parenterally administrable form such as tablets, pills, powders, granules, suspensions, emulsions, solns., syrups, suppositories, inhalations or injections. The daily dose of (I) is 0.1-1000 mg/kg. Preferred compounds of (I): include e.g. 8-(2-Naphthyl)-5, 6-trans-5, octen -1-ol, dimethylcaffeic acid ester of (1) 8-(2-naphtyl)-5, 6-trans-5, 6-methano-7E-octenoic acid 3, 4-dimethoxycinnamyl alcohol ester, etc. In an example, 8-(2-Naphthyl, -5, 6-trans -5, 6-octenoic acid (5 mg), lactose (280 mg) and potato starch (80 mg) were mixed. The mixture was made wet with 20% ethanol soln. of polyvinyl-pyrrolidone (11 mg).

The resultant granules were classified with 20 mm mesh sifter, dried at 45deg.C and classified with a 15 mm mesh sifter. The granules were mixed with magnesium stearate (5 mg) and formulated into tablet (381 mg).

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-106818

⑪ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 平成1年(1989)4月24日
A 61 K 31/045	ABF	7330-4C	
31/165	ABC	7330-4C	
31/19		7330-4C	
31/215		7330-4C	
// C 07 C 33/38			
57/50			
69/618			
103/76			

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗アレルギー剤

⑮ 特 願 昭62-262880

⑯ 出 願 昭62(1987)10月20日

⑰ 発 明 者 羽 里 篤 夫 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑱ 発 明 者 黒 住 精 二 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 大 森 齊 岡山県岡山市津島中1-2 RE302

⑳ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地

㉑ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

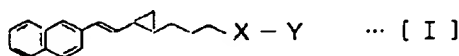
明 和 国 際

## 1. 発明の名称

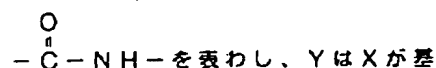
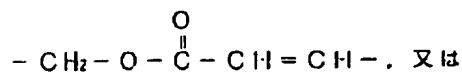
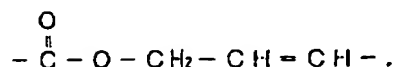
抗アレルギー剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 下記式 [I]

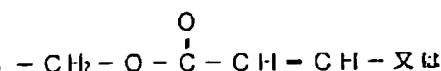
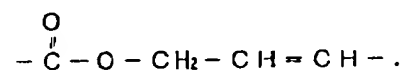


式中、Xは基： $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、



$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$ であるときには酸素原子、その非  
毒性塩または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基を

表わし、Xが基： $-\text{CH}_2\text{O}-$ であるときは水  
素原子を表わし、Xが基



$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ であるとき置換又は非置換のアリ  
ール基を表わす。

で表わされる芳香族誘導体を活性成分として含  
有する抗アレルギー剤。

2. Xが基 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$ であるとき、Yが酸素原  
子またはメチル基である特許請求の範囲第1項  
記載の抗アレルギー剤。

3. Xが基 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ であるとき、Yが下記式  
[II]



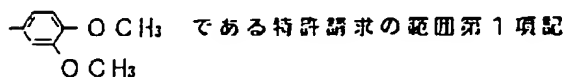
式中、R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の低級アルキル基、又はR<sup>1</sup>が水素原子であるときその非毒性塩を表わす。

で表わされる特許請求の範囲第1項記載の抗アレルギー剤。

4. R<sup>1</sup>が水素原子又はメチル基である特許請求の範囲第3項記載の抗アレルギー剤。

5. 式〔Ⅱ〕中の基：-COOR<sup>1</sup>の配向がオルト配向かパラ配向である特許請求の範囲第3項又は第4項記載のいずれかの抗アレルギー剤。

6. 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$$
 又は 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$$
 であり、Yが基：



7. 抗アレルギーの主作用がIgE産生抑制である特許請求の範囲第1項～第7項記載の抗ア

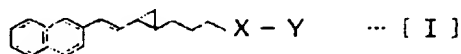
レーターの作用に拮抗する薬物に大別される。

#### <発明の目的>

本発明者らは従来の抗アレルギー剤とは異なり、アレルギーの根本たるIgE抗体産生を抑制する抗アレルギー剤の開発に鋭意努力し、本発明に到達したものである。

#### <発明の構成および効果>

すなわち本発明は、下記式〔Ⅰ〕



式中、Xは基：
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$$
、
$$-\text{CH}_2\text{O}-$$
、

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$$
、

$$-\text{CH}_2-\text{O}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}-\text{CH}=\text{CH}-$$
、又は

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
を表わし、YはXが基

ルギー剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### <産業上の利用分野>

本発明は特定の芳香族誘導体を活性成分とする抗アレルギー剤に関する。更に詳細にはIgE産生抑制作用を有する芳香族誘導体を活性成分とする抗アレルギー剤に関する。

#### <従来の技術>

現在汎用されている抗アレルギー薬は、主としてⅠ型アレルギー疾患を対照としたものが多いが、これは臨床でのⅠ型アレルギーの発症頻度が高いことによる。Ⅰ型アレルギーには数多くのケミカルメディエーターが関与する。例えばヒスタミン、セロトニン、SRS-A、LTB<sub>4</sub>、プロスタグランジン、PAF等などがある。

これらのケミカルメディエーターの多くはIgEの仲介する抗原抗体反応によって肥満細胞あるいは好塩基球より遊離されている。従来の多くの抗アレルギー剤はこれらのケミカルメディエーターの遊離・放出を抑制する薬物と、ケミカルメディ

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$$
であるときには水素原子、その非毒性塩またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の低級アルキル基を表わし、Xが基：
$$-\text{CH}_2\text{O}-$$
であるときは水素原子を表わし、Xが基：

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$$
、

$$-\text{CH}_2-\text{O}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}-\text{CH}=\text{CH}-$$
又は

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
であるとき置換又は非置換のアリール基を表わす。

で表わされる芳香族誘導体を活性成分として含有する抗アレルギー剤が提供される。

上記式〔Ⅰ〕で表わされる芳香族化合物におい

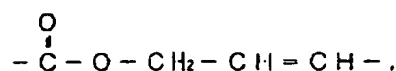
てXが基：
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$$
を表わすときYは水素原子、その非毒性塩またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の低級アルキル基を表わす。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、ブ

ロビル、イソプロビル、ブチル、イソブチル、 $\tau$ -ブチル等を挙げることができるがメチル基が好ましい。またYが水素原子であるときは、更に適当な無機又は有機の塩基とから生成される非毒性塩であることもできるが、かかる塩基としては次のようなものを挙げることができる。すなわち無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重碳酸塩などが挙げられる。また有機塩基としては例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミンなどの第一級、第二級もしくは第三級アルキルアミン類；エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどの第一級、第二級もしくは第三級アルカノールアミン類；エチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミンなどのジアミン類；ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、N-メチルモルホリン、

ピリジンなどの環状飽和もしくは不飽和アミン類などが挙げられる。

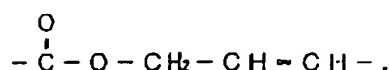
上記式〔I〕で表わされる芳香族化合物においてXが基： $-\text{CH}_2\text{O}-$ を表わすときはYは水素原子を表わす。Xが基



$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$ 又は $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{NH}-$ を表わすときはYは置換又は非置換のアリール基を表わす。アリール基としてはベンゼン骨格、ナフタレン骨格を有するものが好ましい。

このアリール基上の置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、 $\tau$ -ブチルなどのアルキル基；トルフルオロメチル、トリクロルメチルなどのハロゲン化アルキル基；フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子；メトキシ、エトキシ、ブトキシなどのアルコキシ基；又はアセトキシ基又は $-\text{COOR}'$ で表わされるアルコキシカルボニル基、カルボキシ基などが挙げられる。特にXが

基



$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}- \end{array}$ を表わすときにはこのアリール基上の置換基としてはメトキシ基が

特に好ましく、またXが基 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{NH}-$ を表わすときにはこのアリール基上の置換基としては $-\text{COOR}'$ が好ましい。R'は水素原子、低級アルキル基又はR'が水素原子であるときその非毒性塩を表わす。R'の具体例としては前記したXが

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ であるときのYと同一のものが挙げられるが、特に水素原子、メチル基が好ましい。またこの $-\text{COOR}'$ で表わされるアリール基上の置換基の配向性はオルト又はパラが好ましい。

かかる芳香族誘導体の具体例としては、たとえば以下の化合物が例示される。

(1) 8-(2-ナフチル)-5,6-トランス-5,

6-メタノ-7 $\underline{\text{E}}$ -オクテン-1-オール

(2) (1)のジメチルカフェ-酸エステル

(3) 8-(2-ナフチル)-5,6-トランス-5,6-メタノ-7 $\underline{\text{E}}$ -オクテン酸の3,4-ジメトキシシンナミルアルコールエステル

(4) 8-(2-ナフチル)-5,6-トランス-5,6-メタノ-7 $\underline{\text{E}}$ -オクテン酸のアントラニル酸アミド

(5) 8-(2-ナフチル)-5,6-トランス-5,6-メタノ-7 $\underline{\text{E}}$ -オクテン酸のD-アミノ安息香酸アミド

(6) (4)のメチルエステル

(7) (5)のメチルエステル

(8) (4)のナトリウム塩

(9) (5)のナトリウム塩

(10) (4)のカリウム塩

(11) (5)のカリウム塩

(12) 8-(2-ナフチル)-5,6-トランス-5,6-メタノ-7 $\underline{\text{E}}$ -オクテン酸

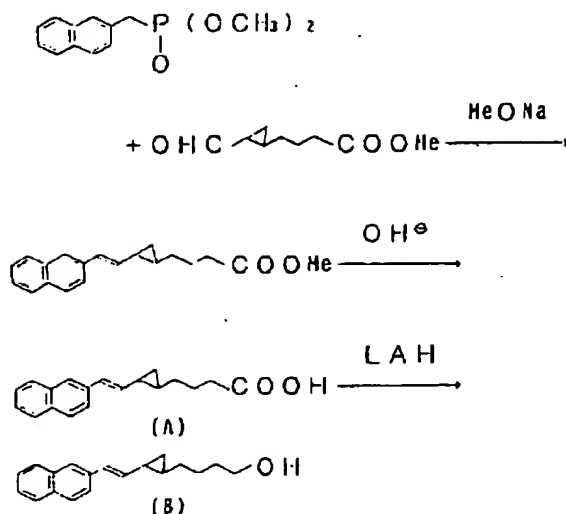
(13) (12)のメチルエステル

(14)(12)のナトリウム塩

(15)(12)のカリウム塩

上記式〔I〕で表わされる芳香族誘導体は本発明者らが以前に提案した方法（特開昭59-222438号公報参照）などによりチャート1に示すようなルートにより得られる。

チャート1



IgE 産生を抑制することが本発明で明らかにされた。このとき抗TNP-IgG 産生は抑制されず、また自然状態におけるIgE 産生は抑制されなかった。

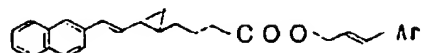
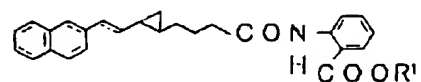
従って本発明の化合物は、抗原にふれたときのIgE の産生を抑制することにより、IgE の仲介する抗原抗体反応によって肥満細胞あるいは好塩基球より遊離されるケミカルメディエーターの放出を抑制することが可能である。

これらのケミカルメディエーター、即ちヒスタミン、セロトニン、SRS-A、LTB<sub>4</sub>、プロスタグランジン、PAF等はアレルギー疾患に関与することが知られていることから、本発明の化合物はアレルギー疾患の治療、予防のために投与できる。

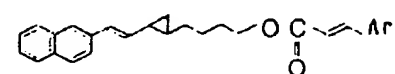
本発明の芳香族誘導体は上記目的のために、経口的あるいは直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口的又は吸入によって投与されうる。

経口投与のためには、固形製剤あるいは液体製剤とすることができる。固形製剤としては、例え

(A) + Ar-CH=CH-OH-

(A) + H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOR<sup>1</sup> →

(B) + Ar-CH=CH-COOH →



かくして得られる上記式〔I〕で表わされる芳香族誘導体は、疑くべきことにIgE 産生の抑制作用を有しており、例えばTNP-KLH（トリニトロフェニルキーホール リンペット ヘモニアン）で免疫したマウス脾臓細胞の抗TNP-

は錠剤、丸剤、散剤あるいは顆粒剤がある。このような固形製剤においては1つまたはそれ以上の活性物質が少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体、例えばよく用いられる重碳酸ナトリウム、炭酸カルシウム、バレイショデンプン、ショ糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロースなどと混合される。製剤操作は常法に従って行なわれるが、上記以外の製剤化のための添加材、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセリンのような潤滑剤を含有していてもよい。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤あるいはキシル剤を含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に許容しうる担体、例えば水あるいは流動パラフィンを含む。

ココナツ油、分画ココナツ油、大豆油、トウモロコシ油等の油性基剤を担体として用いることもできる。

経口投与のために製剤は、例えば上記の如き固

形製剤に、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体の如き腸溶性物質の有機溶媒あるいは水中溶液を吹き付けて腸溶性被覆をほどこして腸溶性製剤として製剤化することもできる。散剤、顆粒剤などの腸溶性固形製剤はカプセルで包むこともできる。

薬学的に許容しうる担体には、その他通常必要により用いられる補助剤、芳香剤、安定剤、あるいは防腐剤を含む。

また、この液体製剤はゼラチンのような吸収される物質でつくられたカプセルに入れて投与してもよい。

直腸内投与のための固形製剤としては、1つまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により製造される坐薬が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水性あるいは非水溶性液剤、懸濁剤、または乳濁剤として与えられ

る。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピルグリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射しうる有機エステルを薬学的に許容しうる担体とする。このような製剤はまた防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤を含むことができる。これらの溶液剤、懸濁剤および乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターをとおす $\pi$ 過、殺菌剤の配合あるいは照射等の処理を適宜行うことによって無菌化できる。また無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができる。

また吸入のために本発明の化合物の慣用の製薬賦形薬との溶液または懸濁液が使用される。例えば吸入用エアロゾルスプレーとして使用される。又乾燥粉末の形の活性化化合物を肺と直接接触できるようにする吸入器又は他の装置によって化合物を投与できる。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤などが挙げられる。これらは通常の方法によって成形さ

れる。

本発明の芳香族誘導体の投与量は投与を受ける対象の状態、年齢、性別、体重、投与経路等により異なるが、通常約0.1mg ~ 1000mg/Kg-体重/日の量で投与することができる。かかる投与量は、日に1回あるいは数回、例えば2 ~ 6回に別けて投与することもできる。

以下本発明を実施例により更に詳細に説明する。

#### 実施例1

8週令のBALB/cマウス(♀)にTNP-KLH(トリニトロフェニルキーホルリンベットヘモシアニン)10 $\mu$ gと水酸化アルミニウムゲル2mgを腹腔注射することにより免疫した。3週間後、1 $\mu$ gのTNP-KLHと2mgの水酸化アルミニウムゲルで追加免疫し、その4週後に脾臓を摘出した。

脾細胞6 $\times 10^6$ 個を10ng/mlのTNP-KLHと共に、本発明化合物(10 $^{-5}$  ~ 10 $^{-7}$  M)存在下又は非存在下に、1mlのRPMI-1640培地(10%

の牛胎児血清を含有)中で2日間培養した後、洗浄し抗原及び薬物を除去した。洗浄した細胞を抗原を含まない新鮮な培地に再浮遊しさらに5日間培養した。全ての培養は5%CO<sub>2</sub>下37℃で行った。培養終了後、上清を回収し、その中に含まれる抗TNPIgE又は抗TNPIgG抗体の濃度を、抗原及びイソタイプ特異的酵素免疫測定法により定量した。表1に示すように被験化合物はいずれも用量依存的に抗TNPIgE抗体産生を抑制したが、抗TNPIgGの産生に対しては全く抑制効果をもたらさなかった(化合物12及び4)。抗原無添加の時見られる自発的IgE産生の値を差引いた抗原依存性のIgE産生と比較した場合化合物(4)、(12)において60~80%の抑制率が観察された。

表 1

芳香族誘導体のIgE及びIgG抗体産生に対する影響

抗 原 TNP-KLII (10ng / ml)	添加薬物		抗TNP抗体産生	
	化合物	濃度(M)	IgE (ng / ml)	IgG ( $\mu$ g/ml)
+	無添加	—	75	37
+	例示化合物 (12)	$10^{-7}$	42	45
+		$10^{-6}$	45	38
+		$10^{-5}$	30	39
+	例示化合物 (4)	$10^{-7}$	45	38
+		$10^{-6}$	43	40
+		$10^{-5}$	40	35
+	例示化合物 (2)	$10^{-7}$	72	-
+		$10^{-6}$	42	-
+		$10^{-5}$	43	-
-	無添加	—	20	<0.1

## 実施例 2

1錠が次の組成よりなる錠剤を製造した。

活性成分	1mgあるいは 5mg
乳糖	280mg
ジャガイモデンプン	80mg
ポリビニルピロリドン	11mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	377mg 又は 381mg

活性成分、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20mmメッシュのフルイを通し、45℃にて乾燥させ、かつ再び15mmのメッシュのフルイを通した。こうして得た顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和し、錠剤に圧縮した。

活性成分として、代表的に例示化合物(12)を用いた。

## 実施例 3

1カプセルが次の組成を含有する硬質セラチンカプセルを製造した。

活性成分	1mg あるいは 5mg
微晶セルロース	195mg
無定形珪酸	5mg

201mg あるいは 205mg

細かく粉末化した形の活性成分、微晶セルロース及び末プレスの無定形珪酸を十分に混合し、硬質セラチンカプセルに詰めた。

活性成分として、代表的に例示化合物(4)を用いた。

特許出願人 帝人株式会社  
代理人 弁理士 前田 純 岡

